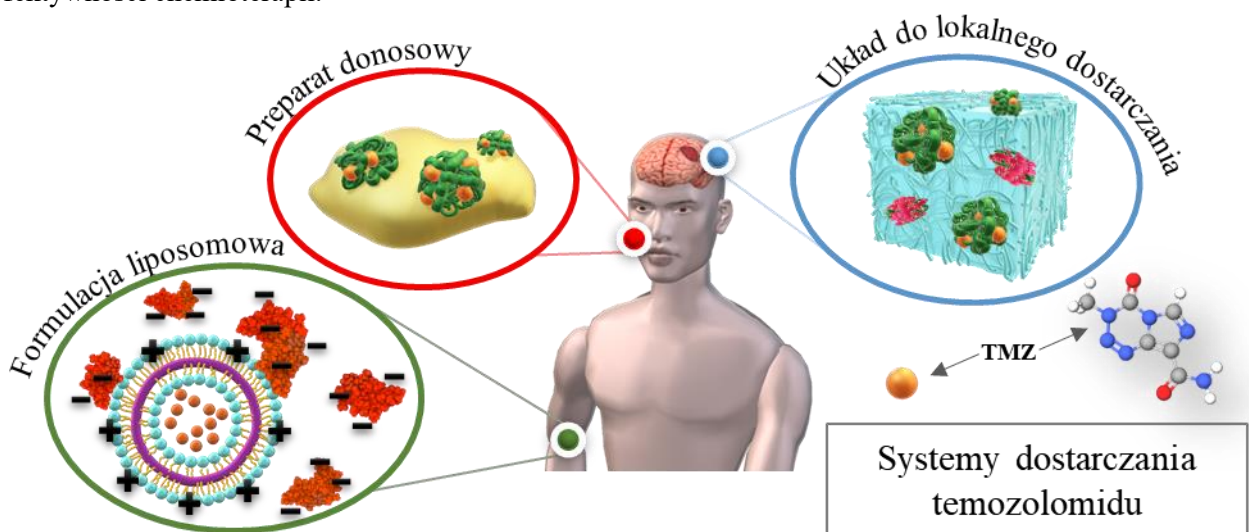


## **W poszukiwaniu rozwiązań dla ograniczeń stosowania temozolomidu w terapii glejaka mózgu**

Glejak wielopostaciowy, który charakteryzuje się szybką progresją oraz wysoką inwazyjnością jest agresywnym nowotworem mózgu i stanowi około 70% diagnozowanych guzów w tym obszarze. Chorzy poddani standardowemu leczeniu, obejmującemu resekcję oraz następującą po niej terapię uzupełniającą, mogą spodziewać się kilkunastomiesięcznej mediany przeżycia. Niestety wdrażane procesy terapeutyczne nie zapewniają dobrego komfortu życia pacjenta. Jedną z procedur dających lepsze rezultaty jest chemioterapia temozolomidem (TMZ), jednak jej efektywność w powszechnie stosowanej formie bywa ograniczona. Jest to konsekwencją istnienia mechanizmów ochronnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), głównie istnienia bariery krew-mózg, która zabezpiecza OUN przed wnikaniem potencjalnie szkodliwych związków, ale też farmaceutyków, jak również niską stabilnością samego TMZ w warunkach fizjologicznych. Wymienione przeszkody sprawiają, że jedynie niewielka część leku może osiągać stężenie terapeutyczne w pożądanym miejscu, a reszta wprowadzonej substancji jest przyczyną poważnych efektów ubocznych.

W odpowiedzi na problemy kliniczne towarzyszące leczeniu glejaków w ramach niniejszego projektu zaproponowano trzy alternatywne strategie dostarczania TMZ (Rys. 1.), które mają realną szansę na podniesienie komfortu życia chorego poprzez zminimalizowanie ograniczeń oraz zwiększenie efektywności chemioterapii.



*Rysunek 1. Schemat ideowy prezentujący trzy zaproponowane strategie dostarczania TMZ*

Po pierwsze, planuje się utworzenie implementowanego podczas operacji bezpośrednio w łożu guza, innowacyjnego wielofunkcyjnego układu hydrożelowego, zawierającego TMZ oraz wankomycynę. Oba środki załadowane do polimerowych nośników zostaną osadzone w sieciowanej chemicznie matrycy. Takie podejście umożliwi bezpośrednie dostarczanie substancji aktywnej do środowiska glejaka, zredukuje toksyczność ogólnoustrojową, a ponadto zapewni ochronę przeciwko infekcjom, stanowiącym często przyczynę reoperacji.

Druga strategia obejmuje, opracowanie donosowego żelowego preparatu o właściwościach mukoadhezyjnych, dzięki którym czas retencji TMZ związanego z polimerowymi cząstkami w jamie nosowej zostanie wydłużony. Efektywne dostawanie się leku do mózgu przez nerw trójdzielny z ominięciem bariery krew-mózg zminimalizuje skutki uboczne, a sposób administracji będzie wygodny i nieinwazyjny.

W trzecim podejściu otrzymany zostanie dożylny układ, oparty na stabilizowanych warstwą silikonową liposomowych nośnikach. Oczekuje się, iż odpowiednio zaprojektowane stabilne pęcherzyki załadowane TMZ będą zapobiegać niekontrolowanemu wyciekowi leku a także ulegać 'samodekorowaniu' biomolekułami obecnymi w osoczu chorego, by następnie z większą skutecznością dostawać się do mózgu i dalej selektywnie do komórek glejaka, ograniczając tym samym systemowe działania niepożądane.

W ramach projektu przewiduje się opracowanie trzech wyżej wymienionych układów, określenie ich właściwości fizykochemicznych, zwracając szczególną uwagę na stabilność TMZ, jego profil uwalniania oraz efektywność enkapsulacji. Następnie, w zależności od specyfiki podejścia testowane będą także właściwości antybakteryjne, mukoadhezyjne oraz zdolność do oddziaływania ze składnikami osocza odpowiednio dla lokalnego systemu dostarczania, donosowego preparatu i liposomowej formulacji. Na kolejnym etapie analizy opracowanych materiałów, w zakresie charakterystyki ich właściwości biologicznych *in vitro* zostaną zbadane biokompatybilność, skuteczność terapeutyczna oraz, w przypadku strategii dożylniej, efektywność przekraczania bariery krew-mózg.